Le Monde science&médecine



24,2 heures chrono C'est la durée sur laquelle notre horloge biologique est réglée. Un nouveau rouage moléculaire de ce gardien du temps essentiel vient d'être décrit. PAGE 2



Des fourmis dans la plaine Après une pollution au pétrole dans la Crau, près de la Camargue, les insectes sont appelés à la rescousse pour réhabiliter ses terres pastorales. PAGE 3



Libérer l'ADN La juriste Christine Noiville analyse l'évolution récente du droit de la propriété intellectuelle sur le vivant. Elle critique les excès du brevetage des gènes. Entretien. PAGE 7

Le chromosome Y est-il en sursis?

ÉPISODE 1/2 | Symbole des différences sexuelles, le chromosome masculin Y s'est atrophié au cours de l'évolution. Est-il voué à disparaître ? De nouvelles études relancent le débat sur son destin ultime. Premier volet d'une enquête sur science, sexes et genres. PAGES 4-5

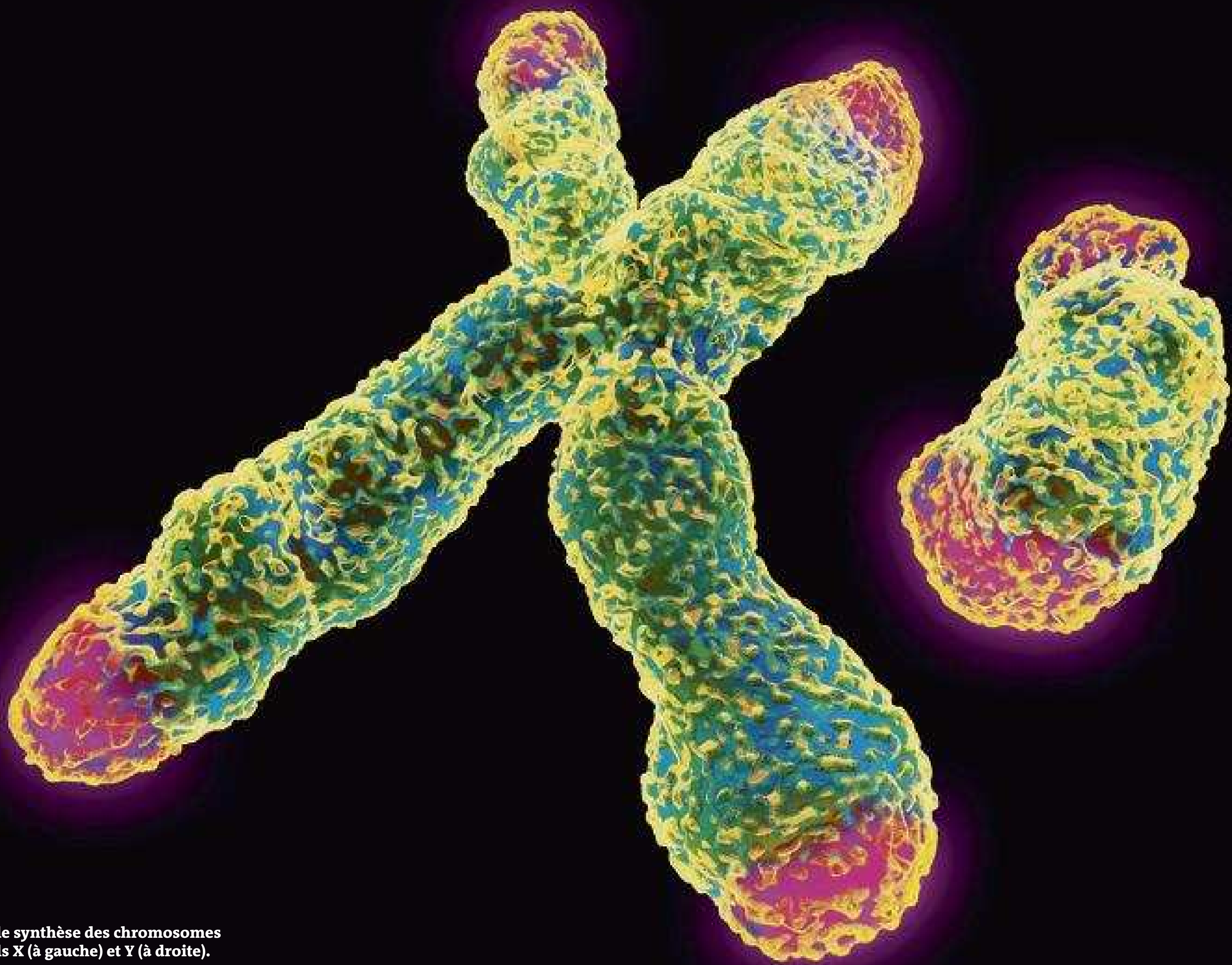


Image de synthèse des chromosomes sexuels X (à gauche) et Y (à droite).
PASIEKA/SPL/COSMOS



CARTE BLANCHE

Nicolas Gompel, Benjamin Prud'homme

Généticiens, LMU de Munich, Institut de biologie du développement de Marseille-Luminy (CNRS)

(PHOTO: MARC CHAUMEIL))

La recherche biomédicale au-delà de l'humain

La France élabore actuellement sa nouvelle Stratégie nationale de recherche (SNR) qui fixe les axes prioritaires de recherche pour les années à venir. Cette feuille de route politique marche dans les clous du nouveau programme-cadre européen Horizon 2020. En France, des ateliers de réflexion ont planché sur dix grands défis sociétaux, avec à l'esprit la nécessité d'un transfert plus important et rapide vers l'innovation. Ces défis concernent de grandes questions légitimes et consensuelles (énergie, climat, santé, sécurité) dans lesquelles les différentes disciplines scientifiques sont priées de trouver leur place.

La recherche en biologie s'y trouve réduite au défi « santé et bien-être ». Si nul ne doute que la recherche biomédicale a vocation à améliorer ces deux domaines, on peut s'interroger sur la pertinence des priorités identifiées par la SNR pour atteindre ces objectifs. En particulier, l'atelier de réflexion « santé et bien-être » préconise de concentrer l'intégralité des moyens de la recherche biomédicale sur l'humain comme seul objet d'étude. Ce recentrage étroit ferait disparaître, en la privant de financement, toute la recherche biomédicale sur les modèles expérimentaux non humains. Cette recommandation semble ignorer le fonctionnement profond de la recherche en biologie.

Si le bon sens élémentaire suggère que pour améliorer la santé il faut se concentrer sur l'homme, l'histoire des sciences montre qu'on ne peut pas espérer comprendre des problèmes complexes (comme des pathologies humaines) en les abordant uniquement de manière frontale. Il faut commencer par les décomposer, et en étudier les éléments dans des contextes plus simples. Ainsi, pour soigner des maladies aussi complexes et diversifiées que les cancers ou les maladies neurodégénératives, il est nécessaire d'acquérir une connaissance profonde des mécanismes moléculaires, cellulaires et physiologiques sous-jacents. C'est précisément ce que permet l'étude de modèles animaux moins complexes que l'homme, qui sont bien plus faciles à manipuler expérimentalement et ne se heurtent pas aux mêmes limites éthiques.

Ces modèles ont permis des avancées conceptuelles et techniques essentielles à la recherche biomédicale, contribuant sans équivoque à l'amélioration de la santé et du bien-être humain. L'histoire d'autres disciplines, comme la physique, montre la voie. Les innovations qui ont changé nos sociétés (transistors et ordinateurs, par exemple) n'ont été rendues possibles que parce que les physiciens ont acquis au cours du XXe siècle, en étudiant des systèmes simples, une compréhension intime des propriétés quantiques de la matière.

La biologie moderne est comparativement une science très jeune, qui se distingue par la diversité des objets qu'elle étudie, en particulier molécules et cellules, et leur évolution au cours du temps. La compréhension fondamentale des objets et phénomènes biologiques, dans leur diversité et à différentes échelles d'organisation, est souvent une étape nécessaire à l'innovation biomédicale. Paradoxalement, une recherche biomédicale strictement anthropocentrée stagnerait rapidement dans sa compréhension de la biologie humaine. La communauté scientifique est invitée à réagir aux propositions d'orientation de la SNR jusqu'au 10 mai. Il est urgent qu'elle se fasse entendre. ■

Quand l'horloge biologique se détraque

MÉDECINE | Une équipe japonaise a découvert un nouveau rouage de l'oscillateur qui synchronise notre organisme sur un rythme de vingt-quatre heures

FLORENCE ROSIER

« Chrono » : c'est le nom de baptême du dernier rouage identifié dans notre horloge biologique, cet engrenage moléculaire qui donne à notre organisme un rythme d'environ vingt-quatre heures. D'où son nom d'horloge « circadienne » : de *circa*, « proche de », et *dies*, « jour ». Ce nouveau rouage a été découvert par une équipe du Riken Brain Science Institute (Japon), qui a publié ce travail le 15 avril dans *PLoS Biology*.

« Chrono », ou comment se raccrocher au train de la chronobiologie. Car cette horloge contrôle un grand nombre de fonctions biologiques : le cycle veille-sommeil, la température corporelle, la pression artérielle, le rythme cardiaque, la production d'hormones, l'appétit, les capacités cognitives, l'humeur, le système immunitaire... – mais aussi la division des cellules et la réparation de l'ADN. Et ses dérèglements – d'origine génétique ou environnementale – apparaissent liés à un nombre croissant de maladies.

« C'est un domaine à la mode, convient le professeur Philippe Froguel, endocrinologue (CNRS-université de Lille, Institut Pasteur de Lille), professeur à l'Imperial College de Londres. *Si l'on perturbe le rythme circadien, cela entraîne tout un ensemble d'anomalies qui augmentent le risque de maladies métaboliques et cardiovasculaires, de cancers... »*

Cette horloge est un oscillateur moléculaire. *« Sa mécanique repose sur une dizaine de "gènes horloge" dont les niveaux d'activité, spontanément, oscillent sur une période voisine de vingt-quatre heures »*, explique Claude Gronfier, neurobiologiste à l'Inserm à Lyon. Cette activité rythmique repose sur deux boucles de régulation : l'une négative, l'autre positive. Chez les mammifères, deux gènes-clés donnent le tempo : Bmal et Clock. Activés, ils produisent des protéines qui s'associent pour activer les gènes Per et Cry. Ceux-ci fabriquent à leur tour les protéines correspondantes, qui ferment la boucle négative en inhibant l'association initiale. Mais un nouveau gène s'insère désormais dans cet engrenage : Chrono. Fait notable, Chrono interagit avec des voies métaboliques déclenchées par un stress comportemental. La boucle positive, de son côté, recrute d'autres gènes.

En l'absence d'exposition à l'alternance du jour et de la nuit, notre horloge tourne « en libre cours ». Mais elle est sans cesse remise à l'heure par la lumière du jour

Cette horloge a son rythme propre : il est de 24,2 heures en moyenne chez l'homme. Les personnes qui ont une horloge rapide (entre 23 h 30 et 24 heures) sont des couche-tôt. A l'extrême, ils tombent de sommeil dès 20 heures pour se réveiller à 4 heures du matin. A l'inverse, ceux qui ont une horloge lente (entre 24 heures et 24 h 30) sont des couche-tard. Certains ne s'endorment qu'à 4 heures du matin pour émerger vers 12 heures. *« Les sujets qui souffrent d'un trouble du rythme, qui sont en avance de phase ou en retard de phase, peuvent présenter des variations* [polymorphismes] *de leurs gènes horloges Per1, Per2, Per3 et Clock »*, précise Claude Gronfier.

En l'absence d'exposition à l'alternance du jour et de la nuit, notre horloge tourne « en libre cours ». Mais elle est sans cesse remise à l'heure par la lumière du jour. Par exemple, en fin de journée, l'horloge interne active la sécrétion de mélatonine et inhibe la sécrétion de cortisol, deux hormones associées au sommeil.

Comment ? Grâce à une « horloge centrale », nichée dans deux infimes structures de notre cerveau : les noyaux supra-chiasmatiques. Ils hébergent quelque 20 000 neurones, directement connectés à des cellules particulières de la rétine : les cellules ganglionnaires à mélanopsine. Ces noyaux accèdent ainsi aux informations lumineuses externes. *« Sous l'effet de la lumière du jour, notre horloge centrale se synchronise aux 24 heures et synchronise aussi nos organes et nos "horloges périphériques". Car les cellules du cœur, des poumons, du foie, de la rétine, du tissu adipeux, de l'intestin, des muscles... sont aussi soumises à l'influence du rythme circadien*, explique Claude Gronfier. *Chez les mammifères, 8 % à 20 % des gènes sont sous ce contrôle. »*

Les polymorphismes des gènes horloges sont associés à de nombreuses maladies. *« Nous avons montré que des souris avec des protéines Cry déficientes ont un niveau d'anxiété élevé. Chez l'homme, des polymorphismes des gènes horloges sont aussi associés à des troubles du comportement et de l'humeur »*, indique Emmanuel Valjent (Inserm, Montpellier). Par ailleurs, *« le risque de diabète est accru par des mutations d'au moins trois gènes de l'horloge circadienne*, relève Philippe Froguel. *Et les personnes qui ont un faible taux de mélatonine ont un risque de diabète doublé* (*JAMA*, 3 avril 2013). *Une privation ou une mauvaise qualité de sommeil augmente le risque de diabète, d'obésité et de maladies cardio-vasculaires »*.



Luminothérapie à la clinique du sommeil de l'hôpital de l'Hôtel-Dieu à Paris.
MATTEIS/LOOK AT SCIENCES

En 2010, l'Organisation mondiale de la santé a classé le travail de nuit dans la catégorie des « cancérigènes probables ». En 2012, l'équipe de Pascal Guénel (Inserm, Villejuif) montrait un risque de cancer du sein accru de 30 % chez les femmes ayant travaillé la nuit. *« La plupart des études vont dans ce sens. Mais quels sont les paramètres les plus pertinents de l'exposition au travail de nuit ? Cela reste difficile à établir »*, tempère Pascal Guénel.

La connaissance de cette horloge a permis de développer plusieurs approches thérapeutiques. La « photothérapie » est ainsi fondée sur une exposition lumineuse à des doses et des horaires précis. Elle est utilisée contre certaines pathologies du sommeil, des troubles du travail de nuit ou la dépression saisonnière. Le 23 janvier, l'équipe de Claude Gronfier a publié un travail dans *PLoS One*, montrant comment l'horloge circadienne est sensible à la longueur d'onde lumineuse : sa sensibilité est maximale pour des lumières bleues. *« Chez des sujets souffrant d'un retard de phase, une heure d'exposition lumineuse permet d'avancer l'horloge biologique en une à deux semaines. Mais avec un spectre lumineux optimal, cette durée d'exposition peut être réduite à quinze minutes »*, indique Claude Gronfier.

« Un homme qui dort tient en cercle autour de lui le fil des heures, l'ordre des années et des mondes », notait Marcel Proust dans *A la recherche du temps perdu*. Si ce dormeur est au centre de ces mondes oniriques, c'est bien grâce à son horloge biologique, où gravite la ronde de ses rêves. ■

La chronothérapie contre le cancer

« Dès les années 1980, on a découvert que l'heure d'administration d'une chimiothérapie pouvait influencer sa toxicité. Depuis, plus de 40 anticancéreux sont concernés par cette chronothérapie, qui est utilisée dans une quinzaine de centres dans le monde », indique Francis Lévi, du CNRS (Inserm-université Paris-Sud, hôpital Paul-Brousse, Villejuif). Chez l'homme, la toxicité muqueuse d'une chimiothérapie peut ainsi être divisée par cinq ; sa toxicité hépatique, par trois à quatre. Quant à l'amplitude de l'efficacité, elle peut être multipliée de 0,5 à 3 fois.

L'heure optimale d'administration d'un anticancéreux dépend du médicament concerné. Une chimiothérapie, le 5-FU, s'avère ainsi moins toxique entre 1 heure et 4 heures du matin : elle est donc perfusée la nuit. *« L'heure optimale de traitement dépend aussi du sexe, du fonds génétique et du mode de vie* (Cancer Research*, 18 novembre 2013). Elle peut être décalée de huit à douze heures selon les patients »*, poursuit le chercheur. Pour une chimiothérapie standard du cancer colorectal, la chronothérapie améliore plus la tolérance chez les hommes que chez les femmes. Et la survie à cinq ans n'augmente que chez les hommes. Selon Francis Lévi, il faudrait pouvoir identifier l'heure optimale de traitement pour les 25 % de patients dont l'horloge avance, et pour les 25 % de ceux dont l'horloge retarde.

Les chercheurs et industriels du projet national PICADo développent des capteurs, systèmes d'information et pompes « chronoprogrammées » à distance pour personnaliser la chronothéraphie du cancer au domicile des patients. *« Ces matériels devraient être disponibles d'ici un à deux ans »*, estime Francis Lévi. ■

FL. R.

Une crevette inspire l'aéronautique

De nouveaux matériaux très résistants aux chocs copient une structure proche de celle de l'appendice d'un stomatopode

DAVID LAROUSSERIE

La petite crevette *Odontodactylus scyllarus* est une sacrée puncheuse. Ses deux appendices, repliés comme ceux d'une mante religieuse, frappent les proies en une milliseconde, avec une force équivalente à mille fois son poids. Elle répète même l'opération des milliers de fois sans abîmer ses « gants de boxe ». De quoi intéresser des spécialistes des matériaux, comme l'équipe de David Kisailus à l'université de Californie Riverside. Equipe qui étudie aussi la nacre des coquillages, que ce stomatopode est le seul à pouvoir briser...

En 2012, ces chercheurs révélaient la structure interne du marteau si efficace d'*Odontodactylus scyllarus*, dont les couleurs, vert, bleu ou rouge, lui valent aussi le nom de squille multicolore ou de crevette-mante paon. L'étude décrivait un assemblage complexe de minéraux (phosphate de calcium) et de polymères, comme la chitine, molécule constituant aussi les carapaces et coquilles. En outre, les fibres de chitine sont empilées les unes sur les autres, formant une structure hélicoïdale.

Structure en hélice

Serait-ce le secret de la solidité des marteaux de la crevette ? Pour le démontrer, l'équipe a construit des matériaux artificiels inspirés de cette structure, comme elle l'explique dans *Acta Biomaterialia* à paraître. Des fibres de carbone remplacent la chitine et une colle les maintient ensemble. Les chercheurs ont étudié des plaques dans lesquelles les fibres sont alignées les unes au-dessus des autres comme dans des composites traditionnels. Mais aussi des plaques, où les fibres sont alternativement perpendiculaires entre elles (ou à 45 degrés). Et enfin, trois types de plaques en hélice avec des angles de rotation de 7, 8, 16, 3 ou 25,7 degrés.

Puis ils ont lâché des poids de cinq kilogrammes. Les plaques standards se sont fendues. Pas celles en hélice. Des analyses plus fines révèlent des dégâts jusqu'à 50 % plus faibles que sur les plaques en fibres parallèles. Un second test, consistant à comprimer les échantillons jusqu'à la rupture, a vérifié que ce fort impact n'affaiblit pas la structure. Résultat, les hélices apportent 15 % à 20 % de robustesse en plus. En fait, cet agencement redirige les dégâts dans une direction perpendiculaire à la contrainte et évite la propagation des fissures à travers le matériau.

« C'est important en pratique pour les industries automobiles, aéronautiques ou spatiales, pour lesquelles la résistance aux chocs et le poids sont des critères importants », indique dans l'article David Kisailus. *« C'est très malin. Mais la fabrication n'est pas simple et sans doute très onéreuse »*, estime Elizabeth Tanner, de l'université de Glasgow. Un communiqué annonce d'ores et déjà un financement de 7,5 millions de dollars (5,4 millions d'euros) du ministère de la défense américain pour poursuivre ces recherches. Ce sera nécessaire car, en réalité, les marteaux de la crevette sont plus compliqués : le pas de l'hélice change entre la zone d'impact (très petits angles de rotation) et l'intérieur de l'appendice (grands angles). ■

Moisson inédite dans la steppe de Crau

INGÉNIERIE ÉCOLOGIQUE | Dans une plaine provençale polluée par du pétrole, des fourmis ont été introduites pour aider à la reconstitution de la végétation originelle

PIERRE LE HIR

Saint-Martin-de-Crau (Bouches-du-Rhône) Envoyé spécial

Précautionneusement, le chercheur soulève un galet. Le temps d'entrevoir, dans la cavité de terre rouge, une grappe de fourmis aux mandibules chargées de minuscules œufs laiteux. L'homme referme la cache, tout sourire. La greffe a pris ! Trois ans après la réintroduction de près de deux cents reines fécondées, la moitié des nids ont survécu. Dans quelques années, chacun comptera entre 8 000 et 20 000 ouvrières, dont la mission sera d'aider au retour de la végétation originelle. *« Une première, encore tentée nulle part ailleurs »*, dit Thierry Dutoit, directeur de recherche à l'Institut méditerranéen de biologie et d'écologie (IMBE, CNRS, universités d'Aix-Marseille et d'Avignon, IRD).

Les hyménoptères auront ici fort à faire. Nous sommes dans la plaine de Crau, entre Alpilles et Camargue, au cœur de l'unique steppe d'Europe de l'Ouest. Un écosystème sans équivalent – les « coussouls » – façonné depuis 6 000 ans par le climat semi-aride et le pâturage ovin, sur le lit de cailloux laissé par l'ancien cours de la Durance. Cette terre dénudée fouettée par le mistral est le refuge d'animaux très rares, comme l'outarde canepetière, le lézard ocellé ou le criquet rhodanien.

« Toutes les plantes caractéristiques de la steppe sont revenues. Mais pas dans la même configuration »

THIERRY DUTOIT
directeur de recherche à l'IMBE



Fourmi moissonneuse transportant une graine.
RENAUD JAUNÂTRE/CNRS-IMBE

Mais la steppe a été mangée de tous côtés par la base militaire d'Istres-Miramas, le complexe pétrochimique de Fos-sur-Mer, une décharge géante, des vergers industriels et des entrepôts. Des 60 000 hectares de la plaine alluviale n'en subsistent que 10 000, dont 7 500 protégés par une réserve naturelle. C'est dans ce dernier carré que la rupture d'un oléoduc, en août 2009, a déversé 4 700 m^3 de pétrole brut, souillant irrémédiablement plus de cinq hectares.

Dans un premier temps, le sol a été raclé sur 40 centimètres d'épaisseur. On y a transplanté 72 000 tonnes de terre pierreuse, prélevée dans une zone de steppe voisine vouée à la destruction par l'agrandissement d'une carrière. Une opération bien peu durable, qui a nécessité des milliers de rotations de camions brûlant du fuel et crachant du CO_2. Et qui n'a pas suffi à reconstituer la forme du couvert végétal initial.

« Toutes les plantes caractéristiques de la steppe – il y en a plus de 150 – sont revenues. Mais pas dans la même configuration », constate Thierry Dutoit, en montrant la végétation encore clairsemée. Une herbacée typique prisée des moutons, le brachypode rameux, n'y pousse ainsi qu'en maigres touffes, alors que le chiendent commence à proliférer. *« Il en va comme de la copie d'un tableau,* compare le chercheur. *Nous avons retrouvé les bons matériaux pour la toile et les bonnes couleurs, pas encore le dessin ni la patine du temps. »*

C'est la tâche assignée aux fourmis moissonneuses (*Messor barbarus*), dont 169 reines ont été disséminées sur le site, à l'automne 2011, dans des niches obturées par un galet les préservant des prédateurs et régulant la température du nid. Il s'agit, cette fois, d'ingénierie écologique, consistant à *« agir pour et par la biodiversité »*, explique le biologiste : *« Plutôt que de faire appel aux ingénieurs des Mines ou des Ponts et Chaussées, utilisons les ingénieurs des écosystèmes ! »*

Ces insectes granivores, qui peuvent parcourir près de 40 mètres, plusieurs fois par jour, pour chercher leur subsistance et nourrir la colonie, laissent en effet en chemin des graines, qui s'accumulent aussi dans les greniers et les dépotoirs des fourmilières. On y trouve notamment les germes des plantes annuelles propres à la steppe. Ce qui laisse espérer que, d'ici quelques années, les coussouls de la Crau commenceront à recouvrer leur physionomie ancestrale.

« La nature, très résiliente, n'a pas besoin de l'homme pour se régénérer spontanément, commente Thierry Dutoit. *Mais il n'est pas sûr que, d'elle-même, elle redeviendrait, ici, la steppe née d'interactions millénaires. Nous lui donnons alors juste un coup de pouce. »* ■

Le CNRS et l'IRSTEA organisent, les 28 et 29 juin, les Journées de l'ingénierie écologique, avec 23 sites ouverts au public. www2.cnrs.fr//manifestations/243.htm. Inscriptions à partir du 12 mai.

TÉLESCOPE

Technologie
La Chine championne des nanotubes de carbone et du graphène

Le secteur prometteur des matériaux en carbone comme les nanotubes ou le graphène (un film d'un atome d'épaisseur) est désormais dominé par la Chine, selon la société américaine Lux Research. Ce pays a publié 3 300 articles sur le graphène, soit 1 000 de plus que les Etats-Unis en 2012. Il est aussi premier pour les nanotubes de carbone. En matière de brevets, il est leader sur le graphène, mais toujours second derrière le Japon pour les nanotubes de carbone. La production augmente aussi fortement, et le pays fabriquera en 2015 la moitié des nanotubes dans le monde. Les applications concernent, pour l'instant, les batteries mais d'autres marchés s'ouvrent dans les matériaux composites ou les revêtements. Cette domination est le fruit de soutiens publics massifs pour les universités : un triplement des investissements pour 2006-2010 par rapport au plan précédent (577,5 millions d'euros).

> luxresearchinc.com, 23 avril.

Biologie
Les rongeurs stressés par l'odeur des expérimentateurs mâles

L'odeur d'expérimentateurs hommes stresse les souris et les rats de laboratoire et modifie leur comportement. Ce phénomène, mis en évidence par une équipe internationale, pourrait expliquer des problèmes de reproductibilité de certaines expériences. Les rongeurs ont été mis au contact de vêtements portés par des hommes et des femmes. L'odeur d'aisselle masculine provoque une augmentation de l'hormone de stress, laquelle induit une meilleure résistance à la douleur des animaux. Les chercheurs redoutent que cet effet n'invalide une part de la recherche animale et recommandent de prendre en compte le sexe des scientifiques travaillant au contact de ces rongeurs.

> Sorge et al., « Nature Methods » du 28 avril.

Aspirine contre cancer du côlon

Son efficacité préventive dépend du profil génétique

PAUL BENKIMOUN

La prise régulière d'une dose modérée d'aspirine contribue à diminuer le risque de cancer du côlon. Même s'il n'a pas encore été démontré par des études réalisées de manière aléatoire contre un placebo, le fait a pris de la consistance au fil des deux dernières décennies sur la base d'analyses rétrospectives (*Le Monde* du 23 octobre 2013).

A l'appui des données statistiques, un mécanisme biologique explique en partie au moins un tel effet. L'aspirine inhibe en effet une enzyme dite PTGS2, qui catalyse la conversion d'un acide gras en prostaglandines, dont la prostaglandine E2, qui a pour effet de promouvoir les tumeurs intestinales. Pourtant, tous les individus ne semblent pas tirer autant de bénéfices sanitaires de la prise au long cours d'aspirine.

Cette inégalité pourrait être liée à l'expression, différente selon les individus, d'une autre enzyme, la 15-hydroxy-prostaglandine-déshydrogénase (15-HPGD). Celle-ci est un antagoniste de la PTGS2 et catalyse la dégradation des prostaglandines. L'expression de la 15-HPGD dans la muqueuse colique est réprimée au cours du développement du cancer colorectal.

Une équipe américaine, dirigée par Sanford Markowitz (Case Medical Center, Cleveland) et Andrew Chan (Harvard Medical School et Massachusetts General Hospital, Boston), a donc émis l'hypothèse que l'effet préventif de l'aspirine sur le cancer colorectal pourrait varier selon l'expression de la 15-HPGD dans le côlon.

Pour tester leur idée, ces chercheurs ont utilisé les données de deux grandes études américaines – la Nurses Health Study et la Health Professionals Follow-Up Study –, où plus de 120 000 professionnels de santé sont suivis régulièrement depuis respectivement 1976 et 1986. Leur objectif était de déterminer si la prise régulière d'aspirine était bien associée à une diminution du risque de cancer colorectal chez des patients ayant un niveau élevé d'expression de l'ARN messager du gène de la 15-HPGD dans une muqueuse colique normale, mais pas chez ceux ayant un niveau bas. Leurs résultats, publiés mercredi 23 avril dans la revue *Science Translational Medicine,* vont bien dans ce sens.

Rapport bénéfice-risque

Au sein de la population suivie, les auteurs ont recensé 270 cas de cancer colorectal pour lesquels l'information sur le niveau d'expression de la 15-HPGD était disponible. Les patients qui en avaient une concentration élevée dans une muqueuse normale présentaient une réduction de 51 % du risque de développer un cancer du côlon, baisse qui n'était pas retrouvée chez ceux ayant un taux faible.

A l'inverse, les auteurs, Stephen Fink et ses collègues, n'ont pas constaté d'association entre la prise régulière d'aspirine et une incidence réduite des cancers colorectaux se développant dans des muqueuses présentant une expression basse de 15-HPGD. Ces différences n'étaient pas liées à la dose d'aspirine ni à la durée du traitement.

« Ces constatations viennent à l'appui de l'hypothèse selon laquelle l'activité anticancer de l'aspirine dépend, au moins en partie, d'une expression élevée de 15-HPGD et qu'une expression basse de 15-HPGD pourrait conférer une résistance potentielle aux effets préventifs des tumeurs de l'aspirine », concluent les auteurs.

L'aspirine comme la 15-HPGD font diminuer le taux de prostaglandines, mais par des mécanismes différents : l'aspirine en inhibant l'enzyme PTGS2 et la 15-HPGD en catalysant la dégradation des prostaglandines. Stephen Fink et ses collègues estiment que leurs données font penser que les deux mécanismes sont nécessaires pour diminuer le risque de cancer colorectal.

Cette étude présente un grand intérêt car, jusqu'ici, les médecins débattaient de la pertinence de recommander la prise continue et au long cours d'aspirine. Si cette dernière n'a pas les effets indésirables cardio-vasculaires des anti-inflammatoires du type coxib susceptibles, eux aussi, d'une action anticancer, elle peut occasionner des effets secondaires (hémorragies). Le dosage de l'expression de la 15-HPGD dans le côlon pourrait donc orienter les médecins afin de déterminer les patients pour lesquels le rapport bénéfice-risque d'un traitement préventif par l'aspirine serait favorable. ■

Chromosomes
Le complexe du « Y »

ÉVOLUTION

ÉPISODE 1/2 | C'est le plus petit de nos chromosomes. Le Y est l'apanage des hommes. Certains prédisent sa disparition, d'autres soulignent sa résilience. Des études récentes relancent le débat. Premier volet d'une enquête sur science, sexe et genre

Chromosomes humains en microscopie électronique à balayage.
EYE OF SCIENCE/PHANIE

FLORENCE ROSIER

Le chromosome mâle est-il menacé d'extinction ? Si petit mais précieux, ténu mais têtu, le « Y » est-il, comme le prétendent certains généticiens, condamné à s'amenuiser encore et encore, jusqu'à finir par s'effacer ? Ou bien est-il enfin devenu stable et résistant, comme l'affirment d'autres experts ? Depuis une dizaine d'années, le débat, souvent animé, parfois « haut en couleur » mais toujours élégant, oppose les meilleurs spécialistes du domaine. Il est aujourd'hui ravivé par plusieurs études, dont deux publiées le 24 avril dans *Nature*.

Confondant paradoxe : c'est un bien chétif chromosome, fragile et peut-être éphémère, qui détermine le sexe fortiche. En soi, le Y est un oxymore : il est le frêle support du sexe fort, le socle gracile du sexe aux muscles si habiles, l'évanescent déterminant du sexe puissant... Bref rappel préliminaire : dans l'espèce humaine aujourd'hui, comme chez la plupart des mammifères placentaires et des marsupiaux, les individus masculins sont XY (dotés d'un chromosome sexuel X et d'un chromosome sexuel Y) et les individus femelles, XX (dotés de deux chromosomes X).

« *A votre gauche, le grand et majestueux chromosome X. Sur sa droite, le minuscule et discret chromosome Y... Pourquoi riez-vous ? J'ai passé toute ma carrière scientifique à défendre l'honneur du chromosome Y, face aux insultes qui pleuvaient sur sa nature et ses perspectives d'avenir* », témoignait, pince-sans-rire, le très distingué professeur David Page lors d'une conférence TED (technology, entertainment, design) à Boston, le 11 janvier 2013.

La soixantaine élégante, le directeur du prestigieux Whitehead Institute (MIT, Cambridge, Massachusetts) porte haut le style de Harvard – jusque dans cet accent aristocratique qui signe l'*upper class* de la Nouvelle-Angleterre. David Page est surtout l'un des plus éminents spécialistes du chromosome Y. C'est lui qui, en 1999, identifiait la première mutation d'un gène du Y responsable d'une infertilité masculine. Lui qui, en 2003, achevait le séquençage de ce chromosome. L'un des plus brillants défenseurs du plus exigu de nos chromosomes.

Face à lui, en avocate générale : la flamboyante Jenny Graves, 73 ans, qui n'a rien de l'austérité attendue d'un accusateur public. Volontiers provocatrice, elle aussi fait autorité dans son domaine : la génétique évolutive. « *Une scientifique très impressionnante* », estime Eric Pailhoux, de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) à Jouy-en-Josas (Yvelines).

« Une forte personnalité, passionnée et très attachante, mais aussi très respectée », dit Edith Heard, professeure au Collège de France et spécialiste du chromosome X à l'Institut Curie (Paris).

Professeure émérite à l'Université nationale australienne, Jenny Graves prédit depuis plus de dix ans la « fin programmée » du chromosome Y : dans 10 millions d'années, annonçait-elle en 2002 dans *Nature*. Dans cinq millions d'années, prophétise-t-elle depuis 2009, tout en affûtant les arguments de cette sombre prophétie.

Lors d'une « lecture », donnée le 28 janvier 2010 à la Carnegie Institution for Science, à Washington, Jenny Graves décrivait ainsi son approche : *« La comparaison entre les mammifères et d'autres vertébrés partageant un lointain ancêtre, tels les kangourous et les ornithorynques, les "diables de Tasmanie"* [des marsupiaux carnivores à l'apparence de petits chiens] *et les "lézards-dragons", nous aide à retracer l'histoire évolutive de nos chromosomes sexuels, mais aussi à comprendre leur caractère si étrange. Le chromosome X est ainsi rempli de gènes* brain and balls. »

Brain, en anglais, désigne le cerveau. Quant au mot *balls*, il qualifie – en un terme fleuri que la décence interdit de traduire ici – les glandes génitales mâles. De fait, le chromosome X a accumulé, semble-t-il, des gènes importants dans la cognition et les fonctions reproductives mâles et femelles. Si bien que, dès 2002, Jenny Graves le qualifiait de chromosome *« smart and sexy »* (« intelligent et sexy »).

Et la généticienne de poursuivre : « *Les gènes du X ont joué un rôle important dans l'évolution rapide de l'espèce humaine. De son côté, le Y humain est devenu un chromosome pathétiquement petit : il a perdu la plupart de ses gènes, hormis le gène de détermination du sexe mâle* [le gène SRY]. *Il se dégrade rapidement et pourrait bien avoir entièrement disparu dans les prochains millions d'années, avec des conséquences inconnues pour notre espèce.* »

C'est un bien chétif chromosome, fragile et peut-être éphémère, qui détermine le sexe fortiche

Pour comprendre la suite, il nous faut revenir sur la fascinante histoire évolutive de nos chromosomes sexuels. Cette saga débute il y a environ 300 millions d'années. Auparavant, nos très lointains ancêtre étaient-ils hermaphrodites ? Leur sexe était-il déterminé par des facteurs de l'environnement – comme la température, aujourd'hui encore, chez le crocodile ? Quoiqu'il en soit, il n'y avait alors que des chromosomes non sexuels (chromosomes autosomes). Mâles et femelles étaient strictement semblables, d'un point de vue chromosomique.

Mais chez un ancêtre commun à tous les mammifères, il y a 300 millions d'années, la mutation d'un gène (SOX3) a créé un nouveau gène, SRY, qui a déterminé les caractères du sexe mâle. Ce gène a surgi sur un des chromosomes d'une paire d'autosomes : l'ancêtre primitif du Y, ou « proto-Y ». L'autre chromosome de cette paire est devenu l'ancêtre du X : le « proto-X ». A ce stade, ces deux chromosomes restaient pourtant très semblables, hormis le gène de détermination du sexe.

Mais l'acquisition du gène SRY a entraîné l'accumulation progressive, sur le proto-Y, de mutations. Celles, bénéfiques pour le mâle, ont été conservées. Avec pour effet une divergence croissante entre le proto-Y et le proto-X. Devenus trop différents, ces deux chromosomes ont alors perdu la capacité de se « recombiner » entre eux – c'est-à-dire d'échanger des fragments de chromosome, lors de la formation des cellules reproductives. Or cet échange est crucial pour l'autoréparation des chromosomes.

Le proto-Y ne pouvant plus se recombiner avec un partenaire, il est devenu vulnérable aux accumulations d'« accidents » génétiques. Il a ainsi collectionné les séquences d'ADN répétées, inversées, amplifiées (« amplicons ») ou en miroir (« palindromes »). D'où le surnom que lui a donné David Page : « *Le Palais de cristal génétique* ». Et cette accumulation a entraîné son amenuisement progressif. *« Selon Jenny Graves, lorsqu'un chromosome comme le Y est bourré de séquences répétées, sa dégénérescence est inéluctable*, explique Edith Heard. *Car ces séquences répétées ou en miroir se recombinent entre elles. Des boucles se forment, et des fragments d'ADN à l'intérieur de la boucle sont éliminés. »* Le chromosome Y a ainsi perdu les deux tiers de son matériel génétique ancestral. Le chromosome X, de son côté, a été préservé : les femelles étant dotées de deux X, ceux-ci ont conservé la possibilité de se recombiner entre eux – et de s'autoréparer.

Il y a 300 millions d'années, raisonne Jenny Graves, le proto-Y hébergeait environ 1 500 gènes. Or, aujourd'hui, le Y humain ne compte plus que quelques dizaines de gènes : il a perdu 97 % de ses gènes ancestraux. *« A ce rythme*, calcule Jenny Graves, *le chromosome Y aura totalement disparu d'ici à 5 millions d'années. »* Ajoutant, implacable : *« Si le chromosome Y obtient un succès évolutif, c'est en matière de spirale descendante. »*

Publiée dans *Science*, une étude du 24 novembre 2013 semble lui donner raison : chez la souris, seuls deux gènes du Y suffisent pour créer des mâles. L'équipe de Monika Ward (université de Hawaï) a modifié génétiquement des souris, les privant de chromosome Y. Puis les chercheurs ont doté ces souris de seulement deux gènes provenant du Y : le gène SRY, qui gouverne la différenciation des gonades en testicules, et un second gène impliqué dans la fabrication des spermatozoïdes. Or ces souris ont été capables de produire du sperme, avec toutefois des anomalies. Mais les précurseurs de leurs spermatozoïdes, après fécondation in vitro, ont permis la naissance de mâles fertiles.

De son côté, le chromosome X comporte de nombreux gènes essentiels à la spermatogenèse : un rôle qu'on n'attendait pas forcément de ce chromosome. Jenny Graves en déduit que le Y n'est plus indispensable pour assurer ces fonctions « mâles »... Beau joueur, David Page admet cette « double vie » du X. Dans un article publié par son équipe dans *Nature Genetics* le 21 juillet 2013, il montre d'ailleurs que de vastes fragments du chromosome X se sont spécialisés dans la production du sperme. Ainsi, le X humain compte 340 gènes uniquement actifs dans le testicule.

Loin de désarmer, David Page a réuni ses bataillons d'arguments génétiques pour sauvegarder l'honneur en péril du Y. La dégénérescence du chromosome Y, affirme-t-il, a été stoppée il y a 25 millions d'années. Avec Jennifer Hughes, il a comparé les chromosomes Y de l'homme et du Macaque rhésus, dont les ancêtres ont divergé à cette époque. Leur étude montre que le chromosome Y n'a perdu qu'un seul gène au cours des vingt-cinq derniers millions d'années – mais aucun durant le dernier million d'années (*Nature*, 22 février 2012). *« Au début de son histoire, le chromosome Y était en chute libre. Ses gènes ont été d'abord perdus à un rythme incroyablement rapide. Mais le Y s'est ensuite redressé et depuis il se porte bien. Cet article détruit l'idée qu'il pourrait disparaître »*, commentait alors le chevalier servant du chromosome mâle.

La défense du Y peut aussi s'appuyer sur cette étude parue le 9 janvier dans *PLoS Genetics*. Melissa Wilson Sayres, de l'université de Berkeley (Californie), a comparé chez 16 hommes – huit Européens, huit Africains – les séquences d'ADN de 27 gènes du chromosome Y. Et cette comparaison révèle une étonnante conservation. Les auteurs expliquent cette très faible diversité par la « sélection positive » de gènes importants pour le succès reproductif de l'espèce.

Il y a environ 300 millions d'années, mâles et femelles étaient strictement semblables

Publiés le 24 avril dans *Nature*, deux autres articles font clairement pencher la balance en faveur de la préservation du Y. Dans le commentaire qui accompagne ces études, Andrew Clark (Cornell University) conclut ainsi : *« Le chromosome Y semble avoir un potentiel d'adaptation très rapide aux changements évolutifs. »*

Dans le premier de ces articles, l'équipe d'Henrik Kaessmann (université de Lausanne) a comparé les gènes actifs du Y de 15 mammifères. Premier résultat : chez les mammifères placentaires, les chromosomes X et Y ont cessé de se recombiner il y a 180 millions d'années. Mais, surtout, ce travail montre que si certains gènes du Y ont subsisté, c'est parce qu'ils sont essentiels : ils gouvernent l'activité d'autres gènes, produisant des « facteurs de transcription ». Ce sont de surcroît des gènes « sensibles au dosage » : ils ont impérativement besoin d'être présents en double exemplaire, à la fois sur le Y et sur le X. D'où leur préservation sur le Y.

La seconde étude, publiée par l'équipe de David Page, confirme l'importance de ces gènes résiduels du Y. Les auteurs ont comparé les chromosomes Y de huit mammifères. Ils montrent aussi que la « sensibilité de dosage » de ces gènes cruciaux, sur le Y, a créé une pression de sélection qui les a préservés. Non seulement ces gènes ancestraux interviendraient dans la formation des testicules et la production du sperme, mais ils seraient aussi essentiels à la viabilité des mâles. Ils pourraient même jouer un rôle dans certaines maladies liées au sexe.

Ce résultat est peut-être à rapprocher de cette étude suédoise, publiée le 28 avril dans *Nature Genetics*. Chez les hommes âgés, la perte du Y est fréquente dans les cellules sanguines. Mais l'équipe de Lars Forsberg montre que les hommes âgés qui ont le plus fort taux de perte du Y, dans ces cellules, ont aussi le plus de risques de cancer. Ils meurent en moyenne 5,5 ans plus tôt que ceux qui ont les plus faibles taux de perte du Y.

La polémique n'est pourtant pas close, car la thèse de Jenny Graves bénéficie d'un allié de poids, en la minuscule forme de rongeurs saugrenus, mâles bien que XX. Décrivant le chromosome Y comme un *« accident évolutif »*, lors d'une conférence donnée le 3 avril 2013 devant l'Académie australienne des sciences, Jenny Graves remuait sans pitié le couteau dans la plaie : *« C'est une très triste nouvelle pour tous les hommes ici présents. »* Adoucissant toutefois son propos : *« La bonne nouvelle, c'est qu'il existe aujourd'hui une multitude de petits rongeurs qui vivent très bien sans chromosome Y et sans gène Sry. »*

Dans son *Prologue aux Poètes*, Aragon écrivait : *« Tout peut changer de sens et de nature/Le bien le mal les lampes les voitures/Même le ciel au-dessus des maisons/Tout peut changer de rime et de raison/Rien n'être plus ce qu'aujourd'hui nous sommes/Tout peut changer mais non la femme et l'homme. »* L'avenir dira s'il faut croire l'homme de lettres : la génétique rejoindra-t-elle ici la littérature ? Seuls nos lointains descendants le sauront. ■

Le second et dernier épisode sera à lire dans le « Science & médecine » du 7 mai.

Chronologie

Il y a plus de 300 millions d'années
Le sexe des animaux est déterminé par des facteurs de l'environnement. Il n'y a alors que des chromosomes non sexuels.

- 300 millions d'années environ
Chez un ancêtre commun à tous les mammifères, un nouveau gène apparaît à la suite d'une mutation : SRY, qui détermine le sexe mâle. Le proto-Y est né. L'autre chromosome de cette paire est l'ancêtre du X.

Entre - 300 et - 180 millions d'années
L'acquisition du gène SRY entraîne l'accumulation progressive, sur le proto-Y, de gènes bénéfiques pour le mâle. Proto-Y et proto-X divergent de plus en plus.

- 180 millions d'années
Devenus trop différents, X et Y cessent de se recombiner, chez les mammifères placentaires.

Entre - 180 et - 25 millions d'années
Interdit de recombinaison, le proto-Y s'amenuise lors d'« accidents » génétiques. Le X est préservé car chez les femelles, les deux chromosomes X peuvent se recombiner entre eux.

- 25 millions d'années
Selon David Page (Massachusetts Institute of Technology), le chromosome Y aurait cessé de dégénérer. Depuis, il n'aurait plus perdu qu'un seul gène.

Aujourd'hui
Le chromosome Y humain a perdu 97 % de ses gènes ancestraux.

Chez un rongeur, le mystère du Y disparu...

Il est un des plus précieux « jokers » de la généticienne australienne Jenny Graves, car il semble conforter son oracle : d'ici quelques millions d'années, prédit-elle, le chromosome Y humain se sera volatilisé. Ce complice inattendu est un oiseau rare, une fantaisie de la nature : un minuscule rongeur à l'air ahuri – sans doute en raison de son mode de vie souterrain. Le campagnol-taupe transcaucasien, tel est son nom, présente cette étrange particularité : tous les mâles de cette espèce ont perdu leur chromosome Y. Dès 1995, Jenny Graves décrivait cette absence du Y chez *Ellobius lutescens*.

Tout comme les femelles, les mâles de cette espèce n'ont désormais plus qu'un seul chromosome sexuel : le X. Mâles et femelles sont ainsi « X0 » (le zéro indique l'absence de Y). Cela n'empêche nullement les mâles d'être mâles, fertiles et en parfaite santé. Ni l'espèce de pulluler dans ses galeries souterraines d'Iran, d'Irak, de Turquie ou d'Arménie...

« La perte du Y n'est pas, pour ce rongeur, une catastrophe », dit en manière de litote Eskeatnaf Mulugeta. Ce chercheur d'origine éthiopienne a effectué sa thèse dans le laboratoire des professeurs Joost Gribnau et Anton Grootegoed, à l'université Erasmus de Rotterdam (Pays-Bas). Il y étudiait les chromosomes sexuels de ces rongeurs.

Ellobius lutescens n'est pas le seul mammifère dont les mâles ont perdu leur Y. Chez ses cousins d'Europe de l'Est et d'Asie, *Ellobius talpinus* et *Ellobius tancrei*, les mâles comme les femelles sont XX. Et chez deux espèces de rats japonais, *Tokudaia osimensis* et *Tokudaia tokunoshimensis,* mâles et femelles sont X0. Mais ces rongeurs restent des exceptions notables : ce sont les seuls mammifères connus dans ce cas.

Chromosome non sexuel

*« A un moment donné de leur histoire, les mâles d'*Ellobius lutescens *ont possédé un chromosome Y*, raconte Eskeatnaf Mulugeta. *Car un de leurs proches cousins,* Ellobius fuscocapillus, *qui vit en Iran et dans les déserts du Turkménistan, présente un déterminisme sexuel classique : les mâles sont XY, les femelles XX. C'est donc que le Y d'*Ellobius lutescens *a bien été perdu. »*

Mais comment, chez ce rongeur sans Y, les caractères mâles sont-ils déterminés ? *« Des données préliminaires suggèrent que le gène déterminant classiquement le sexe mâle (SRY) n'est pas présent dans le génome d'*Ellobius lutescens *ni d'*Ellobius talpinus *»*, annonce Eskeatnaf Mulugeta.

D'où cette hypothèse à la fois folle et crédible, vertigineuse et vraisemblable : chez ces rongeurs saugrenus – mais peut-être précurseurs –, un nouveau gène déterminant le sexe mâle serait apparu sur un autosome (chromosome non sexuel). Le transformant très progressivement en un « proto-chromosome sexuel mâle », et son partenaire en un « proto-chromosome sexuel femelle ». *« Un nouveau système de détermination du sexe est peut-être en train de naître chez ces rongeurs »*, avance Edith Heard, professeure au Collège de France.

« Ellobius lutescens *et* Ellobius talpinus *offrent de magnifiques exemples de ce processus continu d'évolution des chromosomes sexuels des mammifères placentaires*, relève Joost Gribnau. *Une fois que ces espèces ont surmonté les problèmes de dosages de gènes liés à la perte du Y, les barrières liées à la disparition de ce chromosome semblent être levées. »*

Ces espèces seraient-elles pionnières ? *« Les rongeurs connaissent une évolution rapide. Ils peuvent ainsi tester beaucoup de solutions adaptatives »*, observe Eric Pailhoux, spécialiste de la biologie du développement et de la reproduction à l'INRA de Jouy-en-Josas.

La remarque est troublante. Car les pistes évolutives explorées par ces mini-rongeurs préfigurent-elles, comme le pense Jenny Graves, le destin d'un futur « feu le chromosome Y humain » ? Une éventualité à la fois inquiétante, car elle ne serait peut-être pas sans risque pour notre espèce, et rassurante, car ces olibrius des sous-sols caucasiens le prouvent : même sans Y, ces mammifères ont su trouver des façons efficaces de préserver leurs mâles fertiles. De quoi tranquilliser aussi, bien sûr, les XX d'*Homo sapiens*... ■

FL. R.



Le campagnol-taupe transcaucasien.
CNRS PHOTOTHEQUE/DEVEZ ALAIN R

Rêves et cauchemars d'un savant

LE LIVRE

Un essai imagine les affres de Norbert Wiener, le père de la cybernétique

DAVID LAROUSSERIE

C'est un livre qu'il vaut mieux commencer par la fin. L'auteur, Pierre Cassou-Noguès, a traduit une nouvelle inédite du scientifique Norbert Wiener (1894-1964), père de la cybernétique et pionnier de l'intelligence artificielle. Retrouvé dans des archives du Massachusetts Institute of Technology où Wiener a fait toute sa carrière, ce texte, de 1954 probablement, devient le point de départ d'un essai-enquête sur cette personnalité travaillée par les conséquences de ses recherches.

Mathématicien brillant, puis touche-à-tout pour bâtir avec des biologistes et informaticiens ce qui sera, après la seconde guerre mondiale, les prémices de l'intelligence artificielle ou de la robotique, Norbert Wiener est aussi l'un des rares chercheurs à avoir publié 3 000 pages d'essais, mais aussi des romans et nouvelles. L'une d'elles est donc ce texte bref et percutant qui sert de fil rouge au philosophe, *Un savant réapparaît*. Un groupe de chercheurs tombe, sur la nappe d'un restaurant, sur une mystérieuse formule, aux conséquences capitales, qu'ils attribuent, à coups de déductions originales, à un savant disparu qu'ils retrouvent et que l'un d'eux assassine…

Les premiers chapitres tentent de démasquer de vrais scientifiques derrière ces personnages fictifs et de comprendre le sens de ce meurtre. Puis, l'auteur décrit l'impasse philosophico-scientifique dans laquelle Wiener semble tombé. Le lecteur nage alors entre science, fiction et science-fiction, croisant des éléments biographiques, aussi bien que des références littéraires ou des anticipations de Wiener sur l'avenir de l'humanité et des machines. Rien d'étonnant tant la discipline que Wiener a contribué à créer contient en elle-même, comme le nucléaire, la génétique ou les nanotechnologies, des cauchemars autant que des promesses.

Le savant que décrit Cassou-Noguès apparaît tourmenté, confronté au dilemme d'un Frankenstein devant sa créature et voulant sauver l'humanité. Pire, l'essai montre qu'il y a plusieurs types de « monstres » à combattre. Par exemple, l'*« usine automatique »*, qui prive les humains de tout travail. Puis le cyborg qui, sous couvert d'augmenter les capacités humaines, ne fait que réifier l'homme. Et enfin, le « post-humain » que Wiener a anticipé : une étape où ce qui relève de l'homme ou de la machine n'est plus distinguable.

Parfois ardu, cet essai remonte aux sources de fantasmes toujours présents, comme l'immortalité. Et malgré une conclusion pessimiste – *« les rêves cybernétiques finissent toujours mal »* –, il invite à lire le best-seller prémonitoire de Norbert Wiener, *La Cybernétique*, que le Seuil publie pour la première fois en français, cinquante-trois ans après la seconde édition anglaise. ■

Les Rêves cybernétiques de Norbert Wiener, *de Pierre Cassou-Noguès (Seuil, 288 p., pages, 22 €).* ***La Cybernétique,*** *de Norbert Wiener (Seuil, 376 p., 28 €).*

Livraison

Ouvrage pratique
« Le Livre de chevet de l'hypocondriaque »
La mort est inéluctable, mais son mode d'action est infiniment varié. Larousse, en adaptant un manuel anglo-saxon *« de toutes les choses qui pourraient vous tuer »*, entreprend d'ordonner les obsessions des hypocondriaques. L'ouvrage, à visée macabro-humoristique, n'en est pas moins instructif. Et donne des clés pour inventer ses propres maladies : souffririez-vous de bradycraniomalacie (lent ramollissement du crâne) ou de dystrichospasme (spasme anormal des cheveux) ?
› Larousse, 320 p., 14,90 €.

Dites-le avec des odeurs



IMPROBABLOLOGIE

Pierre Barthélémy

Journaliste et blogueur
Passeurdesciences.blog.lemonde.fr
PHOTO: MARC CHAUMEI)

Nicolas Guéguen est un chercheur français qui s'est fait une spécialité d'aller farfouiller dans les recoins les plus insolites de notre inconscient. Dans une étude qu'a publiée en 2011 la revue *Chemosensory Perception*, il s'est intéressé à l'influence des arômes ambiants sur… la séduction. Plusieurs travaux avaient en effet mis en lumière que les odeurs agréables amélioraient les relations humaines.

Ainsi, une expérience avait montré que les passants sollicités pour faire de la monnaie rendaient plus souvent ce service quand ils baignaient dans les parfums gourmands émanant d'une pâtisserie que lorsqu'ils se trouvaient dans un lieu sans odeur particulièrement sympathique. Autre exemple : des étudiants exposés à une senteur plaisante lors de travaux dirigés acceptaient davantage de donner un coup de main à l'expérimentateur à la fin du cours. Voilà qui explique pourquoi le professeur de gymnastique se retrouve toujours tout seul pour ranger les tapis en mousse et les agrès, étouffant dans les remugles de vieilles tennis et d'aisselles moites.

Selon les auteurs de ces études, bonne odeur rimerait avec bonne humeur, ce qui favoriserait les comportements altruistes. Un coup de pschitt et l'on dit plus volontiers oui aux sollicitations des autres. Mais de là à dire oui aux dragueurs… C'est ce qu'a voulu déterminer Nicolas Guéguen grâce à une expérience impliquant une mise en scène astucieuse. Il a d'abord sélectionné un complice masculin, un dandy de labo qui, tout en récitant son rôle, ignorait précisément ce que l'étude désirait tester pour ne pas influencer les résultats.

Plusieurs dizaines de jeunes femmes ont ensuite été conviées, prétendument pour évaluer une vidéo. Le complice était présenté comme un participant lambda. Chacune des cobayes visionnait le film seule, soit dans une pièce sans odeur, soit dans une pièce fleurant bon le croissant chaud, odeur qu'un panel avait au préalable retenue comme étant très agréable. Puis la jeune femme retrouvait le beau gosse pour discuter de la vidéo avec lui en présence d'une expérimentatrice. Celle-ci s'absentait un instant pour imprimer un questionnaire et c'est à ce moment-là que l'expérience réelle commençait.

Le complice profitait de son tête-à-tête pour débiter son petit boniment. Je m'appelle Antoine. Vous êtes vraiment charmante, mademoiselle. Vous seriez d'accord pour me laisser votre numéro de téléphone ? Je vous appellerai la semaine prochaine et nous pourrions aller prendre un verre quelque part. Silence de quelques secondes bien calculé, les yeux dans les yeux, puis sourire plein de dents… Un petit 06 + un petit verre = c'est clair, non ? Ce n'est pas tous les jours qu'une étude scientifique donne une recette de séduction.

Résultat : succès – écœurant – dans deux tiers des cas lorsque la jeune femme avait été mise en condition par l'odeur de croissant chaud. Sinon, le taux de réussite chutait à 40 %. Conclusion : filons charmer les donzelles à la boulangerie, c'est mieux que la boîte de nuit qui empeste le danseur en sueur et le patchouli.

Le coup du pschitt ne marche pas qu'avec les filles. Il fonctionne aussi avec les joueurs. On ne saurait passer sous silence cette étude américaine publiée en 1995 dans la revue *Psychology and Marketing*, racontant comment un parfum diffusé dans une des salles d'un casino de Las Vegas a fait bondir de 45 % les mises glissées dans les machines à sous. L'argent a une odeur : il sent bon. ■


GEOFFREY M. ATTARDO

La mouche tsé-tsé séquencée

Une série d'articles publiés le 25 avril, dans diverses revues scientifiques, décrit le génome de la mouche tsé-tsé, *Glossina morsitans morsitans,* dont l'analyse a été conduite par un consortium rassemblant 78 institutions de 18 pays. Vecteur de tripanosomes, des parasites responsables de la maladie du sommeil chez l'homme ou du Nagana chez le bétail, cette suceuse de sang sévit en Afrique subsaharienne, où elle menace la santé de 70 millions de personnes. Parmi ses 12 000 gènes, les chercheurs espèrent découvrir des vulnérabilités permettant de mieux la contrôler. ■

Le massif et l'éphémère



LES COULISSES DE LA PAILLASSE

Marco Zito

Physicien des particules, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
PHOTO: MARC CHAUMEIL

Pousser une voiture à la batterie déchargée permet de méditer sur l'origine de la masse, cette résistance des objets à se mettre en mouvement (ou à s'arrêter). Contrairement à des explications simplistes, une grande partie de la masse des objets autour de nous ne vient pas du boson de Higgs. Par exemple, la masse de l'atome d'hydrogène est presque entièrement déterminée par son noyau, composé d'un seul proton. Le proton à son tour n'est pas un objet simple, mais composé de trois quarks : la masse de ces trois particules ne représente que quelques centièmes du total. D'où vient alors le reste de la masse ?

Pour le comprendre, il faut considérer une théorie appelée chromodynamique quantique (*QCD* en anglais). Elle postule l'existence de particules élémentaires, les quarks, qui subissent une force fondamentale, dite « forte ». Celle-ci est différente des autres forces parce qu'elle reste constante en augmentant la distance entre les particules. Prenez un des trois quarks du proton et essayez de le détacher du reste. Les lignes de champ de cette nouvelle force se concentreront autour d'un tube reliant le quark en question au proton. Jusqu'au point où ce tube se brisera, avec la création de deux nouvelles particules : il ne sera jamais possible d'observer un quark libre, qui restera toujours fortement lié à d'autres quarks par ce champ, dont les excitations élémentaires sont nommées gluons.

Dans le proton, les trois quarks sont donc entourés d'une foule de gluons, à l'existence très brève mais continuellement renouvelée. Si l'on prend l'équation d'Einstein $E = mc^2$, qui relie l'énergie à la masse, on comprend comment l'énergie de ces champs, ou si on veut des gluons, représente elle-même une masse.

Cette théorie a toujours intrigué les physiciens, car il n'est pas possible d'utiliser les outils conventionnels pour effectuer les calculs. En 1974, Kenneth Wilson, Prix Nobel récemment disparu, proposa une méthode (QCD sur réseau) pour réaliser ces calculs à l'aide d'un ordinateur. L'idée est de représenter l'espace et le temps par une grille quadridimensionnelle dont les dimensions typiques sont celles d'un noyau atomique. Sur chaque élément de cette grille, le champ à étudier est représenté par des valeurs numériques. On peut créer une excitation du système dans un point et voir comment elle se propage dans l'espace et le temps, un peu comme si l'on avait jeté un caillou dans un étang et que l'on regardait se propager les petites vagues.

Pour calculer cette propagation dans le cas de QCD, on considère un grand nombre de configurations possibles du champ, pondérées selon un principe proche de celui de moindre action, introduit par Fermat et Maupertuis. Depuis l'article de Wilson, les efforts pour effectuer ce type de calculs se sont multipliés, bénéficiant entre autres des progrès de l'informatique. En effet, si des versions simplifiées de ces programmes peuvent être exécutées même sur un ordinateur portable, une simulation récente a demandé plus de six mois sur un super-ordinateur BlueGene.

Récemment, plusieurs groupes (avec une forte participation de chercheurs français et européens) ont réalisé ces calculs avec une très grande précision, de l'ordre de quelques pourcents. On a pu ainsi finalement calculer la masse de nombreuses particules composées de quarks, dont celle du proton, et confirmer la validité de QCD. La prochaine fois que vous poussez un objet lourd, vous pourrez réfléchir à pourquoi la masse de ce qui est stable et massif semble ainsi fondée sur l'éphémère de champs en perpétuel mouvement. ■


ROMAIN RIGAL POUR « LE MONDE »

Christine Noiville

« Breveter le vivant verrouille l'accès aux gènes »

ENTRETIEN | Pour la juriste, qui plaide pour un accès libre aux ressources génétiques, les brevets devraient être réservés aux inventions

SANDRINE CABUT ET GILLES VAN KOTE

Le débat sur la brevetabilité du vivant revient régulièrement à l'ordre du jour, à l'occasion d'une décision de justice – comme celle de la Cour suprême américaine qui a cassé, en juin 2013, un brevet sur une séquence d'ADN humain – ou de l'octroi contesté d'un brevet sur une variété végétale. Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) organise, mardi 29 avril à Paris, un colloque consacré à la politique européenne de brevetage des gènes. Pour la présidente de son comité économique, éthique et social, la juriste Christine Noiville, les brevets doivent être réservés aux véritables innovations.

Pourquoi se pencher aujourd'hui sur la question du brevetage des gènes ?

Nous sommes à un moment charnière. Le HCB arrive à la fin de son premier mandat de cinq ans et il était important de marquer cet événement en rappelant que nous ne traitons pas seulement la question des biotechnologies sous l'angle environnemental et sanitaire, mais aussi en nous interrogeant sur leurs impacts socio-économiques et leurs effets sur la société.

Mais surtout, la Commission européenne a récemment mis en place un groupe d'experts qui a pour mission d'évaluer la réglementation communautaire sur la protection des innovations biotechnologiques, qui date de 1998. Et ce quelques mois après l'arrêt de la Cour suprême des Etats-Unis, selon lequel les gènes sont des produits de la nature et ne sont donc pas brevetables, ce qui remet complètement en cause la brevetabilité de ces produits.

Dans ces conditions, il est nécessaire de rouvrir le débat. Le HCB a voulu alerter le gouvernement français afin que celui-ci puisse prendre une position claire et contribuer à redéfinir une politique européenne.

Quelles sont les conséquences concrètes de la décision de la Cour suprême ?

Dans un premier temps, l'Office américain des brevets a décidé de ne plus délivrer de brevet sur des gènes tant qu'il n'aurait pas complètement décrypté l'arrêt de la Cour suprême. Il y a donc eu une interruption de dix mois, jusqu'en mars, un long délai qui montre à quel point la décision est difficile à appliquer et sa portée peu évidente à apprécier.

La Cour suprême a interdit à la firme américaine Myriad de faire breveter des gènes humains de susceptibilité – BRCA1 et BRCA2 – aux cancers du sein et de l'ovaire. Le monopole mondial de Myriad sur ces tests et gènes était contesté depuis des années, y compris par la France. C'est un exemple concret des impacts pervers que peut avoir la brevetabilité des gènes : quand des brevets bloquent la recherche et l'industrie, il faut que l'autorité publique intervienne pour réguler.

La véritable question que pose ce débat n'est-elle pas celle de l'appropriation du vivant par des intérêts privés ?

Deux types d'arguments se superposent. Les premiers, de nature éthique, me semblent assez fragiles. Ils consistent à affirmer que breveter les gènes, c'est porter atteinte à la dignité de l'être humain, comme si celui-ci se réduisait à ces gènes. Ceux de nature technique tournent autour de la distinction entre découverte et innovation : a-t-on affaire à une véritable innovation, qui justifie une protection juridique, ou s'est-on contenté de mettre au jour un mécanisme existant dans la nature ? C'est tout le débat autour du brevet délivré en février par l'Office européen des brevets (OEB) à des poivrons portant un gène de résistance à la mouche blanche.

Le brevet constitue-t-il, selon vous, plutôt un frein ou un levier pour l'innovation ?

Dans les années 1960, quand s'est posée la question de protéger les innovations en matière de variétés végétales, le certificat d'obtention végétale (COV), qui assure aux chercheurs un libre accès à leur matière première que sont les gènes, a été créé. La brevetabilité du vivant change complètement la donne, puisqu'elle est susceptible de verrouiller l'accès aux ressources génétiques. Par exemple, si vous brevetez les gènes BRCA, vous compliquez la tâche des autres chercheurs et des entreprises concurrentes. Autre exemple : une PME française avait développé des laitues résistantes aux pucerons. Mais une entreprise néerlandaise a identifié le gène de cette résistance et l'a fait breveter. La PME française n'a pu continuer à travailler qu'en versant une redevance à sa concurrente.

Les entreprises mais aussi les institutions de recherche risquent d'être obligées en permanence de mettre en place des stratégies de contournement de ces « buissons » de brevets qui se multiplient. Le brevet est un outil de gestion de l'innovation, mais il est impératif de trouver un équilibre entre l'encouragement à la recherche et les intérêts de la société tout entière.

Pourquoi la brevetabilité du vivant a-t-elle été introduite dans le droit européen ?

Le choix de rendre possible les brevets sur le vivant a été fait par l'ensemble des pays industrialisés, y compris l'Union européenne (UE), il y a une trentaine d'années. Il paraissait normal de mettre en place, à côté du COV, un système protégeant les biotechnologies, notamment les plantes génétiquement modifiées et les procédés utilisés pour les obtenir.

Là où il y a eu dérive, c'est quand des semenciers, souvent issus du secteur agrochimique, se sont mis à breveter quantité de gènes, car ce système leur assurait une protection plus forte. Le champ d'application du brevet a également évolué à la faveur d'une interprétation large de l'OEB, qui a considéré qu'il pouvait breveter tout ce qui n'était pas explicitement interdit par les textes. C'est pourquoi il me semble nécessaire de remettre aujourd'hui le sujet sur la table et de rappeler les règles de base du droit de la propriété industrielle.

Quelles évolutions préconisez-vous ?

Le HCB a rendu un avis, en juin 2013, dans lequel il dit, en substance : attention, il faut bien sûr donner une protection à ceux qui innovent à partir de gènes dans le domaine de la médecine ou des semences, mais le gène lui-même – outil de base de la recherche – doit rester en accès libre. Ce sont des domaines où l'on ne peut innover qu'en partant du travail des autres et du fonds génétique commun.

Il faut revenir à une lecture stricte des textes, selon lesquels seules des inventions peuvent être brevetées. Une dynamique allant dans ce sens se met en place. Le Parlement européen a voté, en 2012, une résolution s'opposant aux brevets portant sur les plantes et les animaux. Reste à déterminer la voie à emprunter au niveau de l'UE : modifier la directive européenne, ce qui est lourd et long, ou bien faire évoluer les critères de délivrance des brevets par l'OEB, ce qui passe probablement par une conférence diplomatique.

Le brevet ne constitue-t-il pas par ailleurs un facteur de concentration du secteur des semences ?

Les grandes entreprises ont bien compris leur intérêt, sinon elles ne déposeraient pas autant de demandes. Pourquoi Syngenta, société suisse spécialisée dans la chimie et l'agroalimentaire, fait-il breveter un melon ayant des propriétés particulières en termes d'acidité si ce n'est pour se donner une meilleure protection, mais probablement aux dépens de la communauté des chercheurs et des industriels ?

Cette question est un point dur de la réflexion à mener. Elle en implique une autre : veut-on un secteur semencier avec des entreprises diversifiées qui proposent des productions répondant aux demandes des agriculteurs et des consommateurs ou plutôt concentré dans les mains de quelques grandes entreprises disposant des moyens pour gérer et entretenir un portefeuille de brevets ?

Sur les 23 000 gènes humains, combien font l'objet de brevets ?

Tout le monde n'est pas d'accord sur l'estimation : certains parlent de 1 500, d'autres de 6 000. Ces écarts s'expliquent en partie par la complexité de lecture des textes relatifs aux brevets. Ce qui est clair, c'est qu'un nombre croissant de gènes est breveté. Mais là encore, il y a des divergences : est-ce une croissance exponentielle ou plus modeste ? Lors du colloque, nous allons demander à un représentant de l'OEB de faire un état des lieux sur ces questions. ■

AFFAIRE DE LOGIQUE

Recherche stabilité désespérément

N° 865

On range les entiers de 1 à 5 dans un certain ordre.
Puis, à chaque étape, si le premier nombre écrit est *n*, on inverse l'ordre des *n* premiers nombres sans changer les suivants.
Le mouvement s'arrête quand la première place est occupée par 1 (situation *stable*).
Le « 1 » peut-il toujours arriver en première position, quel que soit l'ordre de départ ?
Si oui, en combien d'étapes au maximum ?
Parvient-on toujours à une situation stable dans le cas où les nombres sur lesquels on opère sont les entiers de 1 à 2014 ?

SOLUTION DU N° 864
Le groupe compte au maximum cinq membres.
On étudie les restes de la division par 7 des carrés d'entiers. On trouve 0 (pour les multiples de 7), 1 (pour les nombres de reste 1 et 6 dans la division par 7), 2 (pour les nombres de reste 3 et 4) et 4 (nombres de reste 2 et 5).
La somme de trois carrés est donc un multiple de 7 s'ils ont pour restes :
– trois fois 0
– chacune des valeurs 1, 2 et 4.
• Les restes de la division par 7 des nombres a^2, b^2 et $(a+b)^2$ n'ont pas le droit d'être 0, 0, 0. Cela exclut que le groupe contienne à la fois les deux multiples de 7 : 7 et 14.
• Les restes ne peuvent être non plus 1, 2 et 4. Par exemple, 1 (qui a un carré de reste 1) est interdit avec 2 (carré de reste 4) car 1 + 2 a un carré de reste 2.
Plus généralement, un nombre de reste 1 ne peut cohabiter avec un nombre de reste 2 ni avec un nombre de reste 4, qui lui-même ne peut cohabiter avec un nombre de reste 2. Ainsi, parmi les six joueurs 1, 2, 4, 8, 9, 11, deux au plus font partie du groupe : 1 et 8, 2 et 9 ou 4 et 11.
De même, un nombre de reste 3 ne peut cohabiter avec un nombre de reste 5 ni avec un nombre de reste 6, qui ne peut lui-même cohabiter avec un nombre de reste 5.
Ainsi, parmi les six joueurs 3, 5, 6, 10, 12, 13, deux au plus font partie du groupe : 3 et 10, 5 et 12 ou 6 et 13.

Le groupe compte donc au plus cinq membres : un parmi 7 et 14, deux parmi 1, 2, 4, 8, 9 et 11, deux parmi 3, 5, 6, 10, 12 et 13.

ÉLISABETH BUSSER ET GILLES COHEN © POLE 2014 www.affairedelogique.com

Des façons diverses d'accéder aux mathématiques

• Equation, fonction, identité, interpolation, méthode d'approximation, polynôme, reste, théorèmes... que d'objets mathématiques portent le nom de Lagrange ! L'année 2013 a été marquée par la commémoration du bicentenaire de la disparition de ce grand mathématicien (Joseph-Louis, comte de Lagrange, 1736 – 1813), né à Turin, installé à Berlin, puis devenu premier professeur de mathématiques de la toute nouvelle Ecole polytechnique en 1795. Jérôme Pérez, organisateur des cérémonies de célébration, propose cette fois une exposition pour découvrir ce savant d'exception. Visible à Palaiseau, à l'Ensta (Ecole nationale supérieure de techniques avancées) Paris Tech jusqu'au 11 juillet, l'exposition permettra de porter un regard nouveau sur ce visionnaire génial qui, ne l'oublions pas, pilota en particulier la construction du système métrique.
Informations sur www.ensta-paristech.fr

• Bien que très sérieuses, les sciences peuvent parfois faire rire ou sourire : animations et spectacles d'une « Journée en sciences inverses » à Séné (56 860), dans le Morbihan, sont là pour le prouver. Samedi 17 mai, de 10 h à 18 h 30, au Grain de sel, les enfants et leurs aînés pourront, lors d'ateliers, expérimenter, découvrir, manipuler. Les spectacles burlesques de la compagnie L'Ile logique (« Y a pas rien » ou « Pilouface ») leur permettront de réfléchir à la façon de compter... jusqu'à zéro ou de mettre dans un panier... trois citrons dont une pomme. Des façons plaisantes de faciliter la mise en place de concepts logiques.
Informations sur www.graindesel-sene.com (onglet manifestations)

Agenda

Manifestation
« L'astronomie se la raconte »

Dix-neuf laboratoires d'astronomie et d'astrophysique d'Ile-de-France, soutenus par la région, font la promotion de leurs recherches, dans le métro et dans le RER, jusqu'au 20 mai. La campagne passe par dix-huit affiches aux messages quasi publicitaires et intrigants : « ampoule garantie à vie », « interdit aux moins de 16 ans », « elles arrivent », « j'ai dépassé les bornes »...
Le voyageur est alors invité à se connecter à un site (en flashant le QR code présent sur l'affiche) : Lastronomieselaraconte.fr. Il y trouvera de nombreux compléments sur la matière noire, la planète Mars, les exoplanètes, les trous noirs, l'eau dans le système solaire...
Le point commun de ces laboratoires est en fait l'astrophysique et les conditions d'apparition de la vie.
Le week-end du 31 mai, à Paris, sur les berges de Seine, au port du Gros-Caillou, une manifestation, avec des ateliers pour enfants, clôturera cette initiative.

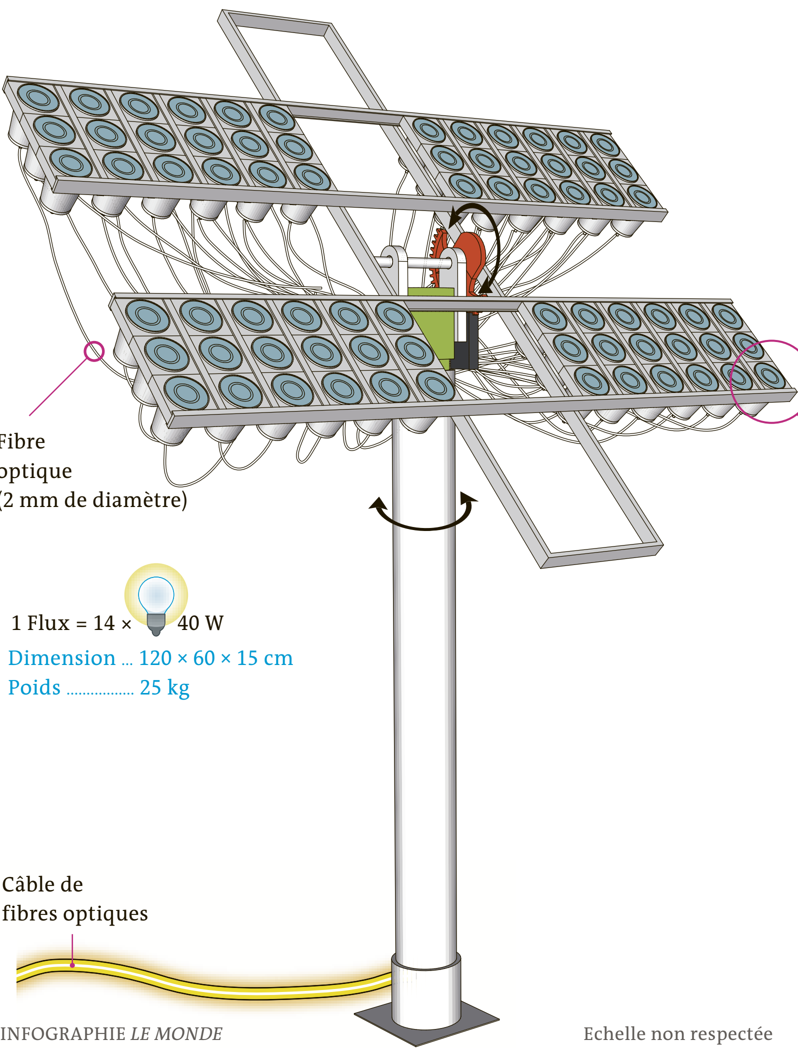
Guider la lumière solaire au cœur des bâtiments

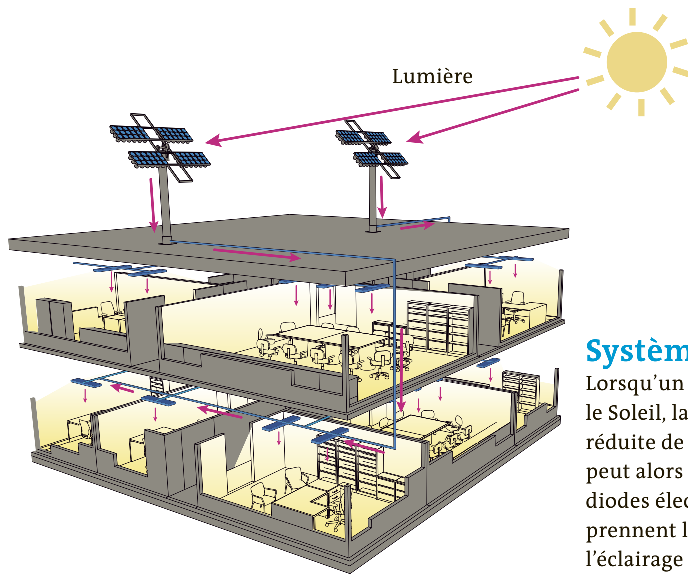
Les panneaux solaires servent généralement à transformer le rayonnement venu de notre étoile en électricité ou en chaleur. La start-up ECHY (pour « éclairage hybride ») a une autre ambition : conduire la lumière du Soleil au cœur des bâtiments, pour y faire briller un éclairage naturel. L'idée, primée dans la catégorie « habitat » du concours EDF Pulse, qui a réuni 260000 votants, est venue à deux polytechniciens, Quentin Martin-Laval et Florent Longa, lors de leur scolarité. Ils l'ont affinée au laboratoire des Ponts et Chaussées. La première installation a eu lieu en octobre 2013. Le principe ? Concentrer la lumière pour la faire converger vers des fibres optiques qui la guident dans des bâtiments. A un tarif de 20 000 euros pour éclairer 100 m², plus 5 000 euros pour équiper les luminaires de diodes électriques qui prendraient le relais quand le Soleil est masqué, le procédé n'apporte pas d'économies d'énergie suffisantes pour être rentabilisé, reconnaît Florent Longa, qui table sur une réduction des coûts d'un facteur quatre pour 2015. Mais là n'est pas l'argument principal d'ECHY : *« Nous vendons plutôt de la réhabilitation des bâtiments, en les rendant plus agréables aux occupants, et plus rentables »*, indique Florent Longa, qui cite des études mettant en évidence des gains de chiffres d'affaires dans les commerces bénéficiant de lumière naturelle. ■

HERVÉ MORIN

Niveau d'éclairement

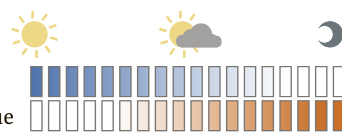
Lorsque le Soleil donne à plein (100 000 lux), avec 6 m² de panneaux solaires, il est possible d'éclairer 100 m² à 500 lux, le niveau recommandé pour un poste de travail. L'installation est limitée à des fibres optiques de 20 m de long : la perte lumineuse due aux « fuites » est de 50 % sur ce trajet.





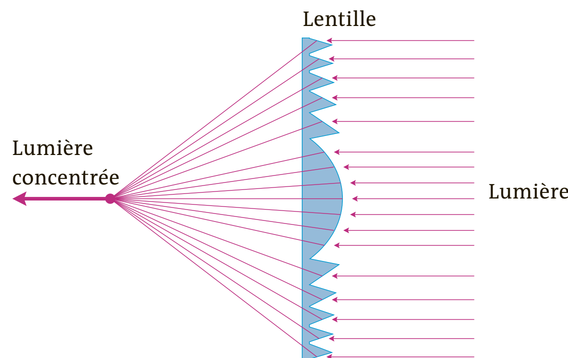
Système hybride

Lorsqu'un nuage masque le Soleil, la luminosité est réduite de 95 %. Un capteur peut alors commander des diodes électriques qui prennent le relais pour l'éclairage du bâtiment.



Lentille de Fresnel

Les rayons lumineux sont concentrés vers une fibre optique unique par une lentille dite « de Fresnel », du même type que celle équipant les phares. L'ensemble est fait de polyméthacrylate de méthyle, moins coûteux et plus robuste que le verre.



INFOGRAPHIE *LE MONDE* — Echelle non respectée — SOURCE : ECHY

Vincent Renard, président du Collège national des généralistes enseignants, et 32 universitaires dénoncent le manque de moyens humains pour l'encadrement des futurs médecins généralistes

La formation en médecine générale doit être renforcée

| TRIBUNE |

Le manque de médecins généralistes dans les territoires est un problème dont la gravité est connue, en particulier des élus qui y sont confrontés. Cette carence contribue à restreindre l'accès à des soins de qualité et à aggraver les inégalités sociales de santé.

La Stratégie nationale de santé (SNS) présentée par Marisol Touraine, ministre des affaires sociales et de la santé, privilégie à juste titre les soins de première ligne, et en particulier la médecine générale (MG). Ce choix vise à organiser le système de santé pour gagner en qualité et en efficience. Il nécessite que la formation universitaire des futurs médecins généralistes soit un axe prioritaire de la SNS, d'autant plus que la MG n'a été officiellement intégrée dans l'université médicale que depuis 2008-2009 alors que ses acteurs y œuvrent depuis plus de trente ans.

A l'issue des six premières années des études médicales communes à tous les étudiants en médecine, les généralistes sont formés dans le cadre d'un troisième cycle universitaire permettant d'acquérir un diplôme d'études spécialisées (DES).

Actuellement, les enseignants universitaires de MG encadrent 50 % de tous les internes de France dans leur DES. Ils sont moins de 1 % des enseignants titulaires de médecine. Les enseignants universitaires titulaires de MG sont au nombre de 42 en France, les enseignants associés mi-temps non titulaires 195, soit au total l'équivalent de 139 postes universitaires temps plein pour les 35 départements de médecine générale (DMG) des facultés françaises. Le ratio enseignants/étudiants est inférieur à 1/100, contre 1/10 dans les autres disciplines médicales. Les internes de médecine générale ont trente fois moins de possibilités que les internes des autres disciplines d'être promus chefs de clinique de médecine générale ; ces derniers sont les seuls à ne pas pouvoir accéder à un postclinicat.

En parallèle des activités strictement facultaires, les enseignants universitaires de MG s'attachent à développer les stages en médecine générale, indispensables à la formation professionnelle pour des cohortes d'étudiants toujours plus importantes. Ces stages permettent de développer les compétences professionnelles des futurs médecins généralistes en lien avec les enseignements facultaires, et d'inciter les étudiants et les internes à s'installer dans les territoires où ils ont été formés.

La gestion et l'encadrement des 14 376 internes en médecine générale actuellement dans le cursus sont extrêmement difficiles, compte tenu des faibles effectifs d'enseignants généralistes universitaires. La difficulté est telle que, depuis maintenant six ans, le nombre de médecins généralistes diplômés est nettement inférieur au nombre d'internes qui entrent dans le DES. Les retards s'accumulent et une partie des internes en médecine générale délaissent la MG pour s'orienter vers un exercice en institution, ce qui aggrave la démographie médicale existante et à venir dans les territoires.

Malgré ce contexte difficile, les enseignants de médecine générale participent à l'ouverture de l'université vers les territoires en impulsant une présence et une démarche universitaires dans des lieux de soins ambulatoires, à travers la création de maisons pluriprofessionnelles de soins primaires universitaires, où exercent des professionnels, où sont formés les jeunes, où la recherche se développe.

En dépit du haut niveau de complexité de son exercice, pour des raisons historiques issues des ordonnances Debré de 1958 concentrant l'université médicale au sein des centres hospitaliers universitaires (CHU), la médecine générale n'a pas bénéficié de la même attention des tutelles et de l'université que les autres disciplines médicales. Pour améliorer la formation des futurs généralistes, motiver les étudiants à exercer une médecine générale de qualité conforme aux données de la science, il est indispensable que cette formation universitaire bénéficie des moyens qu'elle attend depuis des années.

> **« La recherche en médecine générale a maintenant besoin de budgets dédiés et d'appels d'offres spécifiques permettant aux projets de ses enseignants-chercheurs d'être financés comme ceux des autres disciplines »**

Il est donc urgent que plusieurs titulaires universitaires de médecine générale soient chargés de la formation à la discipline dans chaque faculté de France, comme le prévoyait la loi Hôpital, patients, santé et territoires (HPST). Il est urgent que le ratio enseignants-étudiants se rapproche de ceux des autres disciplines, avec un rattrapage d'autant plus indispensable qu'il conditionne le devenir des étudiants qui entrent chaque année dans le cursus.

Afin de répondre aux besoins d'étudiants et d'internes de plus en plus nombreux, le recrutement et la formation de médecins généralistes maîtres de stage des universités nécessite également un encadrement et des enseignants universitaires en nombre plus important. Il est nécessaire qu'un contingent plus significatif de chefs de clinique de médecine générale permette de consolider l'avenir du vivier de la profession universitaire, et qu'un statut de postclinicat autorise certains à préparer les concours universitaires comme dans les autres disciplines.

Il est temps que la discipline universitaire soit représentée officiellement au Conseil national des universités par la nomination effective de ses représentants ; il est temps qu'y soit envisagée, comme pour toute discipline importante, la mise en place d'une sous-section. La recherche en médecine générale a maintenant besoin de budgets dédiés et d'appels d'offres spécifiques permettant aux projets de ses enseignants-chercheurs d'être financés comme ceux des autres disciplines. Cette recherche est d'autant plus importante que ses résultats ont pour objet d'améliorer les recommandations pour les professionnels, et donc la qualité des soins délivrés aux patients.

Dans l'attente de ces mesures, les conditions actuelles rendent très difficile la structuration de la médecine générale universitaire et de la recherche clinique ambulatoire. Le fonctionnement des départements de médecine générale dans les facultés n'est possible que grâce au dévouement des équipes d'enseignants, dont beaucoup travaillent sans aucun poste statutaire.

Il n'est plus temps d'épiloguer sur le peu d'attirance des jeunes pour la médecine générale ou d'envisager des mesures coercitives inefficaces pour repeupler les territoires en généralistes. Il faut mettre en place les conditions pour une formation universitaire de qualité en médecine générale. C'est ainsi que les jeunes en formation pourront demain allier, dans leur exercice au service des patients, la réflexion fondée sur les preuves scientifiques, l'utilisation à bon escient des plateaux techniques, la prise en compte dans leur démarche et leur décision de l'environnement et de la personnalité des patients, les possibilités et les besoins de la communauté.

Nous demandons que la politique et les décisions soient cohérentes avec la stratégie nationale de santé. Les mesures nécessaires sont identifiées et de coût modeste. Elles demandent la volonté de changer les habitudes de l'université médicale. C'est l'enjeu de la formation des futurs généralistes pour permettre l'accès à des soins efficients pour tous les patients dans tous les territoires. ■

Le professeur Vincent Renard est président du Collège national des généralistes enseignants (CNGE). Retrouvez la liste des 32 autres professeurs des universités de médecine générale sur www.cnge.fr/les_enseignants/les_professeurs_titulaires/

Le supplément « Science & médecine » publie chaque semaine une tribune libre ouverte au monde de la recherche. Si vous souhaitez soumettre un texte, prière de l'adresser à sciences@lemonde.fr